

丹参水溶性成分在慢性肾脏病中的研究进展

付旭 李均

【摘要】 近年来,丹参总酚酸、丹参素、丹酚酸 A、B 等丹参水溶性成分因其肯定的抗氧化、抗血小板聚集等作用不仅广泛应用于肝病、心脑血管疾病和抗肿瘤等方面,而且其在慢性肾脏病防治中也取得了较大进步。本文就其在慢性肾脏病中的研究进展作一综述。

【关键词】 丹参水溶性成分; 丹酚酸 A、B; 慢性肾脏病

【中图分类号】 R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.09.020

Research progress of water-soluble component of *Salvia miltiorrhiza* in chronic kidney disease FU

Xu, LI Jun. Department of Traditional Chinese Medicine, Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zhuhai 519000, China

Corresponding author: LI Jun, lijun69-1214@163.com

【Abstract】 In recent years, water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* such as total salvianolic acid, danshensu and salvianolic acid A and B, with their confirmed effectiveness in respects such as resisting oxidation and platelet aggregation, are not only widely used in liver diseases, cardiovascular diseases, cancers, etc., and also have made great progresses in prevention and treatment of chronic kidney disease (CKD). This paper summarizes such progresses in the application of water-soluble component of *Salvia miltiorrhiza* in chronic kidney disease.

【Key words】 Water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza*; Salvianolic acid A and B; Chronic kidney disease

最新流行病学调查资料表明^[1],慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)已成为现代社会又一个威胁人类健康的重大疾病之一,其往往继发于糖尿病、高血压、感染、药物中毒等多种疾病。丹参及含丹参的中药水煎剂在防治慢性肾脏病中已被广泛应用,丹参提取的化学成分包括脂溶性丹参酮类和水溶性丹参酚酸类,现代药理研究提示:丹参水煎剂中丹参酮类成分极难以溶出,故其水溶性成份是其发挥作用的物质基础^[2]。本文就丹参水溶性成份在慢性肾脏病中的研究情况进行综述,为其防治慢性肾脏疾病的临床应用提供参考。

基金项目:国家自然科学基金(81260603)

作者单位:519000 珠海,遵义医学院珠海校区研究生院[付旭(硕士研究生)];遵义医学院第五附属(珠海)医院中医科(李均)

作者简介:付旭(1986-),2011 年级在读硕士研究生。研究方向:丹参水溶性成分防治慢性肾脏病。E-mail:fuzhenhao2011@163.com

通讯作者:李均(1969-),博士,主任医师,硕士生导师。研究方向:中医药防治慢性肾脏病的临床研究。E-mail:lijun69-1214@163.com

1 丹参总酚酸

丹参总酚酸(total salvianolic acid)是由丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge 中提取的含有各种丹酚酸的混合物,又称为总丹酚酸。

体内研究表明:(1)丹参总酚酸盐可改善腺嘌呤所致大鼠慢性肾衰(CRF)的肾功能,显著降低肾衰大鼠血清尿素氮和肌酐水平,减轻肾小管及肾小球损伤程度,并延缓肾小球基底膜增厚。其作用机制为:抑制 CRF 大鼠肾皮质胞内 Ca^{2+} 含量的增加,并减少其内皮素(ET)的合成与释放,这两种因素都使得肾血管舒张,血流量增多,肾功能得以改善^[3]。(2)丹参总酚酸可延缓单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠肾间质纤维化,减轻胶原在肾间质的沉积,改善肾脏病理改变。其主要作用机制为:显著抑制转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)的产生^[4];干扰 UUO 大鼠肾组织 Janus 激酶/信号转导及转录激活子通路(JAS/STATs 通路)中 JAK、STAT1、STAT3 蛋白的表达,从而抑制 JAS/STAT 炎症信号通路和炎症介质的生

成,延缓肾纤维化的进展^[5]。(3)贝那普利联合丹参总酚酸盐对大鼠糖尿病肾病的肾脏保护研究中发现:丹参总酚酸可显著降低大鼠升高的尿蛋白、血肌酐含量,降低乳酸脱氢酶(LDH)活性,升高降低的肌酐清除率和超氧化物歧化酶(SOD)活性。这主要与其有较强的清除氧自由基,抑制脂质过氧化反应,同时还能降低血液黏度,抑制血小板聚集,改善血液流变血性的作用有关^[6]。

临床研究表明:常规治疗组与常规+丹参多酚酸盐治疗组均可改善早期慢性肾衰竭(CRF)患者的肾功能,但后者改善更为显著,与常规组治疗后比较,血浆内皮素1(ET-1)水平降低($P < 0.05$),而血浆降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)水平增高($P < 0.01$)。表明丹参总酚酸能降低 CRF 患者血浆 ET-1 水平,增加血浆 CGRP 水平,减少尿蛋白,改善肾功能^[7]。

2 丹参素

丹参素(danshensu, DSS)化学名为 β -(3,4-二羟基苯基)乳酸,是从唇形科植物丹参和甘西鼠尾草的根及根茎中分离出的一种生物活性物质,是最早发现的丹参水溶性成分,是各种丹酚酸的基本化学结构。

丹参素在对心脑血管的保护、抗肝纤维化、抗肿瘤等作用中已得到广泛证实,查阅文献发现丹参素可通过抵制细胞内源性胆固醇(Ch)合成,抗低密度脂蛋白(LDL)氧化,调节脂代谢紊乱,从而起到防治糖尿病肾病的作用^[8],未发现其在慢性肾脏病中的其它研究。

3 丹酚酸 A

丹酚酸 A(salvianolic acid A, Sal A)是唇形科植物丹参的干燥根及根茎中所含的一种水溶性酚酸类化物,最早由黎莲娘教授从丹参中分离得到,是一分子丹参素与两分子咖啡酸缩合而成。体内实验研究表明:(1)丹酚酸 A 可改善链脲佐菌素(Streptozocin, STZ)诱导的 1 型糖尿病大鼠肾小球血管袢节段性硬化、弥漫性硬化和球囊渗出,远曲肾小管空泡变性等肾脏病理改变。其作用机制主要与丹酚酸 A 可降低血粘度、提高肾皮质血流灌注量有关^[9];(2)丹酚酸 A 对高脂饮食致 2 型糖尿病大鼠肾脏也有显著的改善作用。经丹酚酸 A 给药的治疗组大鼠血肌酐水平、尿 NAG/Gr 比值、尿白蛋白和微量白蛋白含量显著降低,肾小球硬化、系膜增生等明显减轻^[10]。尚未发现丹酚酸 A 在防治慢性

肾脏中的体外、临床等方面的研究。

4 丹酚酸 B

丹酚酸 B(salvianolic acid B, Sal B)为三分子丹参素与一分子咖啡酸缩合而成,在丹参水溶性成分中含量最高,占 50% 以上,常以镁盐的形式存在。丹酚酸 B 是丹参水溶性物质中活性最强的成分,也是目前研究较多的丹酚酸之一。体内研究表明:(1)丹酚酸 B(SA-B)能够显著改善 UUO 大鼠肾间质纤维化的进展。其作用机制为:显著降低 UUO 大鼠肾组织促纤维化因子 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、Vimentin 和 TGF- β 1 蛋白表达^[11],增加肾组织中角蛋白 19 mRNA 表达^[12],抑制肾小管上皮细胞转分化(EMT);抑制肾组织基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白抑制剂-2(TIMP-2)蛋白表达^[13],从而改善 UUO 大鼠的肾间质纤维化和肾功能。(2)SA-B 能明显改善 HgCl₂ 中毒肾间质纤维化模型大鼠的胶原沉积与炎症反应,降低异常升高的血清肌酐与尿素氮水平,降低肾组织羟脯氨酸(Hyp)含量。其机制主要与 SA-B 增强机体抗氧化损伤能力与减轻脂质过氧化损伤,升高肾组织还原型谷胱甘肽(GSH)含量,降低丙二醛(MDA)水平有关^[14]。(3)SA-B 对马兜铃酸肾病(AAN)动物模型也有较强的抗纤维化作用。经 SA-B(10 mg/Kg)治疗后的 AAN 动物模型,尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG)和 β 2-微球蛋白(β 2-MG)水平降低,Ⅲ型胶原、纤维连接蛋白、 α -SMA 在肾组织的表达减少。其作用机制为:增加 MMP-9 的活性和降低基质金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)、组织纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)mRNA 的活性来拮抗 ITG β -1 mRNA 的致纤维化作用^[15-16]。

体外研究表明:(1)SA-B 可减轻马兜铃酸(AA)诱导的肾小管上皮细胞(HK-2)的细胞凋亡、转分化及炎细胞浸润等病变,其作用机制为:降低促纤维化细胞因子 TGF- β 1、TIMP-1、PAI-1、ET-1 的过度表达,部分抑制了磷酸化 p38MAPK(p-p38MAPK)蛋白的过表达有关,并显示出一定剂量依赖性^[17-18];(2)SA-B 可有效抑制 TGF- β 1 诱导的 HK-2 转分化及肾间质成纤维细胞 FN 的增加,其作用机制为:下调 HK-2 细胞黏着斑激酶(FAK)及整合素 β 1(β 1-integrin)蛋白的表达,拮抗 TGF- β 1/整合素信号通路,阻抑 EMT^[19];降低 Notch1、Jagged1 蛋白的表达,下调 Jagged1/Notch1 信号通路,抑制 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞 FN 增加^[20-21];(3)SA-B 不仅能有效阻止甚至具有逆转肾小管上皮-间质转

化(EMT)的作用^[22],采用微小 RNA(miRNA)芯片技术观察显示:在 SA-B 逆转转化生长因子(TGF)- β 1 诱导的肾小管 ETM 过程中,伴随着 miRNA 的上调和下调,这些 miRNA 的靶基因主要与溶质转运蛋白家族、T β R I 和锌指蛋白密切相关^[23-24]; (4) SA-B 可显著抑制高糖刺激的人肾小球系膜细胞增殖,改善细胞内氧化还原状态,降低基质蛋白生成和沉积,对糖尿病肾病的防治具有一定的积极作用^[25]。

5 其他丹参水溶性成分

丹参水溶性成分还包括丹酚酸 C、D、E、F、G、H、I、四甲基丹酚酸 F、异丹酚酸 C、迷迭香酸、紫草酸等。丹酚酸 C 是具有 2-芳基苯并呋喃结构的新木脂素,为二分子丹参素缩合而成;丹参水溶性成分中的迷迭香酸,也是由一分子丹参素和一分子咖啡酸缩合而成,其他丹参水溶性成分也有类似以上结构^[26],查阅文献未发现其在慢性肾脏病中的研究。

6 小结及展望

综上所述,丹参水溶性成分丹参总酚酸、丹参素、丹酚酸 A、B 等在慢性肾衰、肾间质纤维化、糖尿病肾病、马兜铃酸肾病等慢性肾脏病的防治中具有一定积极作用。目前研究主要存在的问题:第一,主要集中在整体(体内动物实验)、细胞(体外细胞培养)等层面的实验研究,有待将其进一步推向临床研究和应用;第二,丹参水溶性成分在慢性肾脏病防治中的研究较单一,主要集中在对丹参总酚酸、丹酚酸 A、B 的研究,且某些作用和作用机理尚不完全明确,其研究有待进一步推广和深入;第三,目前局限于丹参水溶性成分的单一成分各自研究,难以客观反映中药多途径、多靶点、多成分的综合效应,积极开展丹参水溶性成分间的组分配伍在慢性肾脏病防治中的研究,对于创制分子中药、促进中药现代化及开发治疗慢性肾脏病的新途径方面都具有重要意义。因此,随着对丹参各水溶性成分深入、系统、科学地研究,其在防治慢性肾脏病中的临床应用也将会得到更广泛的发挥。

参 考 文 献

[1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815.

[2] 李耿, 于长安, 李振坤, 等. 丹参煎煮化学成分溶出规律研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(8): 46-49.

[3] 徐曼, 王逸平, 孙伟康, 等. 丹参多酚酸盐对大鼠慢性肾衰时

肾功能及内源性内皮素释放的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15(1): 39-42.

[4] 尚雁君, 黄才国, 蒋山好, 等. 丹参总酚酸抑制大鼠肾间质纤维化的初步观察 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27(12): 1295-1298.

[5] 李均, 曹铁璇, 王冬, 等. 黄芪丹参药对及其有效组分对 UUO 大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. *中药材*, 2011, 34(9): 1388-1391.

[6] 齐栋, 邢韵, 张燕, 等. 贝那普利联合丹参多酚酸盐对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(4): 314-316.

[7] 胡英, 查艳, 颜晓勇. 丹参多酚酸盐治疗早期慢性肾衰竭及对血浆 ET-1 和 CGRP 水平的影响 [J]. *贵州医药*, 2011, 35(6): 502-504.

[8] 孙健, 腊岩. 丹参及其组分的药理作用以及在肾脏病的最新应用进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(1): 89-91.

[9] 杨海光, 杨秀颖, 强桂芬, 等. 丹酚酸 A 对链脲佐菌素致糖尿病大鼠肾脏病变的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25: 235.

[10] 张莉, 强桂芬, 张恒艾, 等. 丹酚酸 A 对高脂饮食致 2 型糖尿病大鼠肾病的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25: 240-241.

[11] 潘荣华, 芮国华, 姚刚, 等. 丹酚酸 B 对输尿管梗阻大鼠肾小管上皮细胞转分化的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(9): 779-781.

[12] 周娟, 张悦, 陆海英, 等. 丹参酚酸 B 盐对大鼠肾纤维化的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(21): 2790-2793.

[13] 陆海英, 张悦, 刘煜敏, 等. 丹参酚酸 B 对肾纤维化大鼠肾组织 MMP-2 表达的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2009, 23(2): 55-58.

[14] 王清兰, 袁继丽, 陶艳艳, 等. 丹酚酸 B 对 HgCl₂ 中毒大鼠肾间质纤维化的作用 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(1): 12-14.

[15] 何立群. 丹酚酸 B 对马兜铃酸诱导的大鼠肾纤维化的拮抗研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7): 3-6.

[16] 何立群, 黄迪, 王云满, 等. 丹酚酸 B 改善马兜铃酸肾病作用机制的研究 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2010, 31(6): 766-769.

[17] 王巍巍, 张金元. 丹酚酸 B 对马兜铃酸诱导的 HK-2 细胞 TGF- β 1 与 p38MAPK 表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(8): 673-676.

[18] 王巍巍, 张金元. 丹参有效组分对马兜铃诱导的肾小管上皮细胞转化生长因子- β 1、基质金属蛋白酶抑制剂-1、纤溶酶原激活物抑制剂-1 及内皮素-1 表达的影响 [J]. *上海医学*, 2009, 32(9): 808-812.

[19] 刘建国, 杨胜兰, 孙勇. 丹酚酸 B 对肾小管上皮细胞转分化的影响及机制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(11): 824-827.

[20] 唐玉林, 俞香宝, 邢昌赢. Jagged1/Notch1 信号通路介导丹酚酸 B 盐对纤维连接蛋白表达的影响 [J]. *江苏医药*, 2012, 38(12): 1396-1398.

[21] Murea M, Park JK, Sharma S, et al. Expression of Notch pathway proteins correlates with albuminuria, glomerulo-sclerosis, and renal function [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(5): 514-522.

[22] Pan RH, Xie FY, Chen HM, et al. Salvianolic acid B reverses the